

Analysis of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Levels in Breast Cancer Patients

Ulung Bahrin¹, Besse Rosmiati¹, Wildana¹, Mansyur Arif¹,

Ruland DN. Pakasi¹, William Hamdani²

¹ *Department of Clinical Pathology, Medical Faculty, Hasanuddin University, Makassar*

² *Department of Surgery, Medical Faculty, Hasanuddin University, Makassar*

ABSTRACT

Breast cancer is one of the death cause in women and more than one million cases reported in worldwide. *World Health Organisation* reported almost 460.000 women dead by breast cancer in 2008. In Indonesia, breast cancer is the second most cancer in women after cervical cancer, more than 50% are in the advanced stage, where the cancer cells have moved from the primer site (to the regional limphnodes or organ metastasis). This condition is the main cause of increase number of mortality, so it is important for early detection.

Detection of the tumor progression and metastasis can be performed by various methods, but most are expensive, require special skill, and available only in certain centers, so that biomarker with easy method needed to be developed. Matrix metalloproteinases-2 and 9 (MMP-2, MMP-9), family of proteinases is thought to be involved in tumor progression and metastasis. This study was intended to analyse serum MMP-2 and MMP-9 levels in early and advanced stage of breast cancer. The cross sectional study were performed in 56 breast cancer patients from 3 hospitals in Makassar from April-Juni 2012. The samples divided into early and advanced stage (local advanced and advanced with metastatic). The MMP-2 and MMP-9 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

The study result showed mean levels of MMP-2 in early and advanced stages were 17.10 ng/mL and 18.31 ng/ml, respectively. Independent sample T test showed no significant difference of MMP-2 level between both stages ($p=0.359$). The mean level of MMP-9 on

early and advanced stage are 497,82 ng/mL and 822,158 ng/mL, respectively. Independent sample T test showed there was significant difference of serum MMP-9 levels between both stage ($p=0.03$). In conclusion, serum MMP-9 levels can be used as a biomarker to predict progression of breast cancer, while MMP-2 needs further evaluation.

Keywords: Breast cancer, Matrix metalloproteinases-2 (MMP-2), Matrix metalloproteinases-9 (MMP-9), cancer progression

Analisis Kadar *Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2)* and *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)* pada Pasien Carcinoma Mamma

Ulung Bahrin¹, Besse Rosmiati¹, Wildana¹, Mansyur Arif¹,

Ruland DN. Pakasi¹, William Hamdani²

¹*Bagian Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar*

²*Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar*

PENDAHULUAN

Carcinoma mammae merupakan salah satu penyebab kematian pada wanita dan lebih dari satu juta kasus ditemukan di berbagai belahan dunia. Setiap tahun ditemukan sekitar 182.460 kasus baru *Carcinoma mammae* di Amerika Serikat, dan *World Health Organization* (WHO) melaporkan hampir 460.000 perempuan di seluruh dunia meninggal karena *Carcinoma mammae* pada tahun 2008. Di Indonesia, *Carcinoma mammae* merupakan kanker terbanyak kedua setelah kanker leher rahim dan lebih dari 50% penderita ditemukan pada stadium lanjut. Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer*, pada tahun 2009 diperkirakan sekitar 30.581 kasus *Carcinoma mammae* baru di Indonesia.

Metastasis merupakan penyebab utama peningkatan angka kematian dan kesakitan pada *Carcinoma mammae*. Prevalensi *Carcinoma mammae* metastasis cukup tinggi dan sejak tahun 1990 terjadi peningkatan tingkat insiden secara keseluruhan sekitar 1,5% per tahun. *Carcinoma mammae* metastasis menyebabkan 46.000 kematian setiap tahunnya di AS, dan 15.000 kematian setiap tahunnya di Inggris. Kemampuan metastasis ini disebabkan oleh kemampuan sel kanker untuk melakukan invasi ke jaringan sekitarnya. Perkembangan metastasis sangat mempengaruhi prognosis dan kelangsungan hidup pasien karena dapat membatasi atau menghambat intervensi terapeutik. Setelah *Carcinoma mammae* mengalami metastasis, penyakit ini biasanya sulit disembuhkan, hanya 1-3 persen pasien dengan *Carcinoma mammae* metastasis sembuh dari penyakit ini.

Pencegahan proses metastasis merupakan tujuan utama dari penatalaksanaan *Carcinoma mammae*. Deteksi dini adanya metastasis pada *Carcinoma mammae* sangat penting untuk memastikan pasien mendapatkan terapi yang tepat. Deteksi adanya metastasis dapat dilakukan dengan foto thorax, *bonescan*, Ultrasonografi (USG), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan *Computed Tomography Scan (CT Scan)*, tetapi sebagian besar teknik pemeriksaan tersebut memerlukan biaya yang mahal, membutuhkan keterampilan khusus dan hanya tersedia di pusat pelayanan kesehatan tertentu, sehingga biomarker baru dengan

pemeriksaan yang mudah dilakukan, misalnya dengan tes darah yang non-invasif dan mudah diakses untuk melengkapi alat skrining yang ada perlu dikembangkan. Data penelitian menunjukkan bahwa *Matrix Metalloproteinase* (MMP) serum berkorelasi positif dengan tingkat keparahan *Carcinoma mammae* dan dapat bermanfaat sebagai penanda biologis onset penyakit, progresi atau monitoring kanker.

Matrix Metalloproteinase (MMP) merupakan famili enzim proteinase yang mampu menghidrolisis komponen-komponen *extracellular matrix* (ECM) seperti elastin, proteoglikan dan kolagen. Proteinase tersebut berperan penting dalam banyak proses biologik seperti pembentukan embrio, *remodelling* jaringan normal, penyembuhan luka dan angiogenesis.

Hasil penelitian mengenai peran MMP pada progresi dan metastasis *carcinoma mammae* masih kontroversial dan penelitian mengenai kadar MMP pada *carcinoma mammae* belum banyak diteliti di Makassar, sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis kadar MMP-2 dan MMP-9 serum pada penderita *carcinoma mammae*.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *cross sectional*, dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RS Labuang Baji Makassar untuk pengambilan sampel dan Unit Penelitian RS.UNHAS untuk pengukuran kadar MMP-2 dan MMP-9 serum, mulai bulan April 2012 sampai bulan Juni 2012. Populasi penelitian adalah seluruh penderita *carcinoma mammae* yang diperiksa di poliklinik Bedah Onkologi dan Instalasi Rawat Inap RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. Ibnu Sina dan RS. Labung Baji Makassar. Sampel penelitian sebanyak 56 penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien yang didiagnosis *Carcinoma mammae* oleh klinisi dan telah dikonfirmasi dengan hasil pemeriksaan histopatologi, belum pernah mendapat penanganan *carcinoma mammae* dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Matrix Metalloproteinase diukur dengan metode ELISA menggunakan kit MMP-2 dan kit MMP-9 Quantikine, R&D System (Minneapolis). Kadar MMP serum dilaporkan dalam nanogram per mililiter. Data kemudian dianalisis secara statistik dengan *independent sample T test* dan *one way anova test* dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan diagnosis histopatologi ditemukan *adenocarcinoma mammae*, *invasive ductal carcinoma mammae* dan *carcinoma mammae*. Pasien *Carcinoma mamma* terbanyak pada kelompok umur 41-50 tahun (46.4%) dan sebagian besar sudah pada stadium lanjut

(75%), yang terdiri dari 30 orang (53,6%) pada stadium lanjut lokal dan 12 orang (21,4%) pada stadium lanjut metastasis (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	n(%)	MMP-2 (ng/mL)	MMP-9 (ng/mL)
Umur (Tahun)			
31 – 40	18(32,1)	19,39	
41 – 50	26(46,4)	16,98	
51 – 60	7(12,5)	16,42	
>60	5(8,9)	20,54	
Stadium berdasarkan TNM			
Stadium Dini	14(25,0)	17,10	497,82
Stadium Lanjut	42(75,0)	18,31	822,15
Stadium Lanjut Lokal	30(53,6)	17,56	897,79
Stadium Lanjut Metastasis	12(21,4)	20,18	684,01
Diagnosis Histopatologi			
<i>Adenocarcinoma Mammae</i>	22(39,3)	17,55	683,96
<i>Invasive Ductal Ca.Mammae</i>	21(37,5)	18,02	798,57
<i>Carcinoma Mammae</i>	13(23,2)	18,76	790,34

Sumber : Data Primer

Keterangan : n= Jumlah sampel

Rerata kadar MMP-2 pada *carcinoma mammae* stadium lanjut lebih tinggi daripada stadium dini (Tabel 1 dan Gambar 1), namun uji statistik dengan *Independent sample T test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,359$). Hasil penelitian sebelumnya oleh Chen et al. (2001) menunjukkan bahwa kadar MMP-2 serum lebih tinggi pada penderita *carcinoma mammae* pada stadium TNM lanjut.

Rerata kadar MMP-9 pada *Carcinoma mammae* stadium dini adalah 497,821 ng/mL dan stadium lanjut adalah 822,158 ng/mL (Tabel 1 dan Gambar 2). Hasil uji *independent sample T test* menunjukkan ada perbedaan bermakna rerata kadar MMP-9 antara penderita *Carcinoma mammae* di antara kedua stadium ($p=0,03$).

Beberapa hal yang dapat menyebabkan bias pada penelitian ini antara lain adanya aktivitas *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP) yang merupakan inhibitor alami dari MMP, yang pada penelitian ini tidak dimasukkan sebagai variabel penelitian. Selain distribusi

jumlah sampel yang tidak merata di antara kelompok carcinoma mamma dapat juga menjadi perancu dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Kadar MMP-9 serum lebih tinggi pada penderita carcinoma mamma stadium lanjut dibandingkan pada stadium dini, sehingga dapat menjadi alternatif penanda untuk menilai progresifitas carcinoma mamma, sedangkan MMP-2 masih butuh penelitian lebih lanjut.